

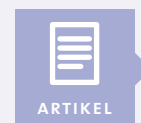
Delier ten gevolge van intoxicatie met quetiapine: een systematisch literatuuronderzoek

S. CROMBEZ, V. VAN DEN WIJNGAERT, K. DEMYTENAERE, J. DE FRUYT

- ACHTERGROND** Quetiapine is een frequent gebruikt antipsychoticum, waardoor het ook vaak het voorkeursmiddel is bij medicamenteuze intoxicatie. Hierbij wordt delier (met anticholinerg delier als specifiek toestandsbeeld) als een ernstige complicatie beschreven.
- DOEL** Beoordelen van de wetenschappelijke literatuur over delier als bijwerking van quetiapine-intoxicatie wat betreft incidentie, symptomen en behandeling.
- METHODE** Systematisch literatuuronderzoek in Medline.
- RESULTATEN** Het onderzoek resulteerde in 36 relevante artikelen: 11 cohortonderzoeken, 24 casussen (22 artikelen) en 3 reviewartikelen. Incidentiecijfers tonen een grote spreiding, mogelijk veroorzaakt door zeer variërende inschatting van symptomen. Het klinisch beeld wordt gekenmerkt door een wisselende combinatie van centrale en perifere symptomen, waarbij zeer frequent agitatie optreedt. Behandeling is vooral ondersteunend. Fysostigmine wordt beschreven als specifieke behandeling bij anticholinerg delier/toxidroom. Onduidelijkheid bestaat over andere medicamenteuze interventies.
- CONCLUSIE** Delier door quetiapine-intoxicatie wordt herhaaldelijk beschreven. Vermoedelijk is er een onderrapportage van dit toestandsbeeld en bijhorende symptomen. Betere kennis hiervan kan leiden tot betere detectie en behandeling.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)5, 358-367

TREFWOORDEN agitatie, delirium, intoxicatie, quetiapine



ARTIKEL



Quetiapinefumaraat is een atypisch antipsychoticum dat behoort tot de klasse van de dibenzothiazepinederivaten (Nemeroff e.a. 2002). Het werd ontwikkeld in 1984 en lijkt structureel op clozapine en olanzapine. Quetiapine werd voor het eerst op de markt gebracht in België in de vorm met onmiddellijke afgifte (IR) in juni 2000, in de vorm met gereguleerde afgifte (XR) in september 2009 (SKP AstraZeneca). De dosering van quetiapine is afhankelijk van de indicatie en varieert van 50 tot 800 mg per dag.

Quetiapine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door de lever (cytochroom P450-3A4-iso-enzym) in meer dan 20 metabolieten waarvan enkel de 7-hydroxy- en de 7-hydroxy-N-gedealkyleerde metabolieten (norquetia-

pine) hun activiteit behouden (Flammia e.a. 2006). De halfwaardetijd bedraagt 6 tot 7 uur voor quetiapine en 12 uur voor norquetiapine (Kim e.a. 2016). Steady-stateplasmaconcentraties worden bereikt na 2 dagen. De frequentste bijwerkingen bij therapeutische dosissen zijn slaperigheid en duizeligheid, hoofdpijn, tachycardie, orthostatische hypotensie, droge mond en metabole onregelging (SKP AstraZeneca). Deze bijwerkingen zijn terug te brengen naar het brede receptorbindingsprofiel van (nor) quetiapine (Richelson & Souder 2000): o.a. antagonisme voor dopamine D_2 , serotonine $5HT_{2A}$, alfa-1-adrenerge en histamine H_1 -receptoren en een partieel agonisme voor $5HT_{1a}$ -receptoren (norquetiapine). In tegenstelling tot

quetiapine, heeft norquetiapine een sterk antagonistisch effect op muscarine M_1 -receptoren (Jensen e.a. 2008).

Quetiapine wordt wereldwijd frequent voorgeschreven. De therapeutische indicaties voor quetiapine omvatten de behandeling van schizofrenie en bipolaire stoornis. Quetiapine xr heeft als bijkomende indicatie de add-onbehandeling van ernstige depressieve episodes (skr AstraZeneca). Quetiapine wordt ook zeer frequent offlabel voorgeschreven voor de behandeling van o.a. slaapstoornissen, angststoornissen, obsessieve-compulsieve stoornissen, impulscontrolestoornissen, gedragsproblemen bij dementie en delirium (Carton e.a. 2015).

Morrens en Dom (2015) beschreven het gebruik van anti-psychotica in België tussen 2004 en 2012. In deze periode was er een stijging in de verkoop van antipsychotica met 57%. Vooral quetiapine werd in België op deze korte termijn als populairste antipsychoticum bevonden, met een bijna verzesvoudiging van de verkoop. In analogie met internationale tendensen werd een groot offlabelgebruik (tot 65%) gesuggereerd.

Aangezien quetiapine in de klinische praktijk toenemend wordt voorgeschreven, wordt het ook steeds meer een middel van voorkeur bij auto-intoxicatie (Brett 2015). De meest gerapporteerde symptomen hierbij zijn duizeligheid, somnolentie, hypotensie, sinustachycardie, eegafwijkingen (zoals verlenging van het QTc -interval) en in mindere mate epileptische insulpen, ademhalingsdepressie en coma (Eyer e.a. 2011). Deze symptomen zijn te verklaren door het receptorbindingsprofiel van (nor)quetiapine: o.a. alfa-1-antagonisme (hypotensie, reflex tachycardie en duizeligheid) en H_1 -antagonisme (sedatie). Ook wordt melding gemaakt van delier als mogelijk toestandsbeeld.

Op de Eenheid voor Psychiatrische Spoedgevalleninterventie (AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV; waar één van de auteurs werkzaam is) werden in de voorbije jaren regelmatig patiënten aangemeld wegens auto-intoxicatie met quetiapine. Bij een aantal van deze patiënten werd door het team (zonder echte voorkennis van de literatuur) een bijzonder toestandsbeeld herkend: uitgesproken agitatie (met crocydisme), gedaald bewustzijn en desoriëntatie, wisselend in de tijd, vaak optredend na een periode van ernstiger bewustzijnsdaling (sommolentie, stupor of coma).

Bij deze patiënten was er vaak onduidelijkheid over de geschikteste medicamenteuze aanpak: al dan niet toedienen van antipsychotica bij een delier ten gevolge van intoxicatie met een antipsychoticum, al dan niet toedienen van benzodiazepines bij reeds gedaald bewustzijn? Confrontatie met deze bijzondere patiëntengroep en de hieruit volgende klinische probleemstelling was de aanleiding tot een systematisch literatuuronderzoek, gericht op de inci-

AUTEURS

SARAH CROMBEZ, ten tijde van het schrijven van dit artikel arts in opleiding tot psychiater; thans psychiater.

VEERLE VAN DEN WIJNGAERT, psychiater, APZ Sint-Lucia, Sint-Niklaas.

KOEN DEMYTTENAERE, psychiater en hoogleraar, Universitair Psychiatrisch Centrum, KU Leuven.

JÜRGEN DE FRUYT, psychiater, AZ Sint-Jan Brugge-Oostende AV.

CORRESPONDENTIEADRES

Sarah Crombez.

E-mail: sarah_crombez@hotmail.com

Geen strijdige belangen meegedeeld.

Het artikel werd voor publicatie geaccepteerd op 14-11-2019.

dentie, symptomen en behandeling van delier als mogelijke bijwerking van auto-intoxicatie met quetiapine. In welke mate wordt dit 'bijzondere' toestandsbeeld ook in de wetenschappelijke literatuur beschreven en welke aanpak wordt hierbij aanbevolen?

METHODE

We verrichtten een systematisch literatuuronderzoek gebruikmakend van de Medline-databank (laatste zoekopdracht op 16 januari 2019). De volgende zoekopdracht werd hierbij samengesteld: quetiapine[MESH Terms] AND ((overdose[MESH Terms]) OR attempted suicide[MESH Terms]) OR manifestation, neurobehavioral[MESH Terms]. In de artikelen zochten we naar de vermelding van delier als mogelijke bijwerking van quetiapine-intoxicatie (intentionele of accidentele inname van quetiapine in overdosis): delier als formele diagnose of symptomen van een eventueel onderliggend delier. Voor de diagnose van delier werd gebruikgemaakt van de DSM-5-classificatie. Mogelijke (anticholinerge) neveneffecten bij een therapeutische dosis/bloedspiegel van quetiapine vallen buiten het bereik van dit artikel. De referenties van geselecteerde artikelen werden nagegaan op relevante, maar eerder gemiste artikelen. Enkel Engels- of Nederlandstalige artikelen werden geselecteerd.

RESULTATEN

De zoekopdracht leverde 250 artikelen op. Van deze 250 artikelen selecteerden we 59 mogelijk relevante artikelen op basis van de titel. Wanneer de abstracts van deze 59 artikelen werden doorgenomen, konden 46 artikelen als mogelijk relevant worden geselecteerd. Van deze 46 artike-

len bleven, na een doorlezen van de volledige tekst, 21 relevante artikelen over. 15 relevante artikelen konden we selecteren vanuit de referenties van de geselecteerde artikelen. Dit maakte een totaal van 36 relevante artikelen: 11 cohortonderzoeken, 22 artikelen met één of meer gevalsbesprekingen en 3 reviewartikelen.

TABEL 1 geeft een overzicht van de 11 cohortonderzoeken. In deze cohortonderzoeken werd telkens gebruikgemaakt van grootschalige databanken (bijv. opnameregisters, registers van antigifcentra): retrospectieve evaluatie over langer tijdsinterval van patiënten blootgesteld aan overdosis met quetiapine. Bij behandeling bespreken we enkel de

resultaten wat betreft delier en niet de meer algemene aanpak (zoals maagspoeling of toediening van actieve kool). Het onderzoek van Taylor en Graudins (2019) betrof 256 quetiapine-intoxicaties (al dan niet met co-ingesties); enkel voor de subgroep van 66 mono-intoxicaties werden resultaten wat betreft delier vermeld. Het onderzoek van Rauber-Lüthy e.a. (2013) betrof een bijzondere populatie van patiënten met een farmacobezoar ten gevolge van quetiapine-overdosis.

TABEL 2 geeft een overzicht van 24 gevalsbeschrijvingen (22 artikelen). In tegenstelling tot de cohortonderzoeken tonen deze artikelen een rijkere klinische beschrijving van

TABEL 1 Retrospectieve cohortonderzoeken van quetiapine-intoxicatie

1ste auteur jaar	Aantal casussen	Dosis quetiapine	Co-ingesties	Relevante symptomen/ syndromen	Behandeling
Lynch 1999	17	Slecht gedocumenteerd, max. 8 g	13 intoxicaties met co-ingesties	Agitatie bij 1 (6%)	
Mowry 1999	404	Niet gespecificeerd		Agitatie bij 21 (5%)	
Balit 2003	18	Gem. 3,5 g	12 intoxicaties met co-ingesties	Delier (niet gespecificeerd) bij 3 (17%)	
Hermanns-Clausen 2004	7	2-36 g		Agitatie/verwardheid (niet gespecificeerd) bij 2 (29%)	Benzo-diazepines
Khatimi 2006	26	0,25-8 g	18 intoxicaties met co-ingesties	Delier (niet gespecificeerd) bij 1 (4%)	
Kramer 2008	83	Gem. 2 g		Rusteloosheid/agitatie bij 8 (10%)	
Ngo 2008	945	0,4-24 g		Agitatie bij 56 (6%) Verwardheid (niet gespecificeerd) bij 22 (2%)	
Isbister 2009	286	Gem. 2 g	149 intoxicaties met co-ingesties	Delier (niet gespecificeerd) bij 14 (5%)	
Eyer 2011	20	Gem. 9,7 g	14 intoxicaties met co-ingesties	Anticholinerg delier (delier met tevens mydriase, tachycardie en droge slijmvliezen) bij 8 (40%)	Fysostigmine (6 patiënten): bij 1 patiënt extra sedatie nodig met midazolam, lorazepam en haloperidol
Rauber-Lüthy 2013	9	6-24,4 g (XR)	8 intoxicaties met co-ingesties	Agitatie bij 1 (11%)	
Taylor 2018	66 (quetiapine IR 43; quetiapine XR 23)	IR gem. 1,75 g XR gem. 5,7 g		Anticholinerg delier (niet gespecificeerd) bij 5 quetiapine IR-intoxicaties (12%) Anticholinerg delier bij 6 quetiapine XR-intoxicaties (26%)	

zowel het toestandsbeeld als de behandeling. Van patiënten die – wegens sterk gedaald bewustzijn – dienden te worden geïntubeerd (10 casussen), worden in deze tabel de symptomen beschreven die optraden na extubatie. Bij drie patiënten (Précourt e.a. 2005; Bodmer e.a. 2008; Purg e.a. 2016) deed zich tijdens intubatie een epileptisch insult voor. Bij de patiënt beschreven door Précourt e.a. (2005) werd het verloop verder gecompliceerd door een pneumonie en werd maligne antipsychoticasyndroom of serotonerg syndroom vermoed. In de drie reviews (Burns 2001; Trenton e.a. 2003; Antia e.a. 2005) werd geen bijkomende informatie gevonden.

DISCUSSIE

In dit systematisch literatuuronderzoek bespreken wij de wetenschappelijke literatuur over delier als bijwerking van quetiapine-intoxicatie.

Incidentie

Cijfers over het voorkomen van delier na een acute quetiapine-intoxicatie variëren sterk. In de grootste cohortstudie (Ngo e.a. 2008) werd agitatie waargenomen bij 6%, verwardheid bij 2%. Dit contrasteert met een 40% voorkomen van anticholinerg delier in het kleinschaliger onderzoek van Eyer e.a. (2011). Resultaten uit de andere cohortstudies vallen binnen deze brede spreiding.

Klinisch beeld

In de gevalbeschrijvingen worden de klassieke symptomen, suggestief voor delier, beschreven: gedaald bewustzijn en aandacht, desoriëntatie, gestoorde waarneming, denken en geheugen. De diagnostische waarde van gedaald bewustzijn is in deze patiëntengroep niet eenduidig: dit kan immers zowel een rechtstreekse bijwerking zijn van quetiapine als een symptoom van delier.

Opvallend is de hoge prevalentie van agitatie/agressie/psychomotorische onrust, wijzend op een hyperactief delier: aanwezig in 22/25 casussen en in 6/11 cohortstudies. Vaak treedt deze agitatie laattijdig op na een periode van sterk gedaald bewustzijn; Baptist e.a. (2018) beschrijven delier dan ook specifiek als late complicatie. Ook Harmon e.a. (1998) en Gibiino e.a. (2015) beschrijven in hun casussen zeer duidelijk hoe agitatie laattijdig optreedt wanneer het bewustzijn opklaart en patiënten kunnen worden geëntubeerd. Dit is in overeenstemming met de eigen klinische ervaring die de aanzet vormde tot dit literatuuroverzicht.

Opvallend in deze populatie is tot slot ook de ernst van de intoxicatie: intubatie was nodig bij 42% van de patiënten, en epileptische insulten traden op bij 13%.

Naast centrale symptomen worden ook perifere symptomen (vooral tachycardie, 17/25 casussen) beschreven. In

een aantal casussen wordt dit expliciet vermeld als anticholinerg delier/syndroom, maar met onduidelijke invulling door de verschillende auteurs. Het sterk antagonistisch effect van norquetiapine op M_1 -receptoren is een mogelijke verklaring voor deze anticholinerge symptomen bij quetiapine-intoxicatie. Het anticholinerg syndroom (ook toxidroom) genoemd wordt veroorzaakt door farmaca met anticholinerge activiteit en is een clustering van centrale en perifere symptomen.

Centrale symptomen worden veroorzaakt door antagonisme op de centrale postsynaptische M_1 -receptoren: meestal agitatie die kan evolueren naar een (hyperactief) delier met o.a. crocydisme.

Perifere symptomen worden veroorzaakt door antagonisme op de M_{2-5} -receptoren: droge mond met slikmoeilijkheden, droge en soms rode huid, hyperthermie (door verminderd zweten en/of toegenomen hitteproductie door agitatie), mydriase met wazig zicht en fotofobie, urineretentie, verminderde darmperistaltiek en tachycardie. Een selecte combinatie van deze symptomen (delier, tachycardie, mydriase en droge mucosa) wordt als de anticholinerge tetraade beschreven. De diagnose van anticholinerg toxidroom is echter niet eenvoudig te stellen gezien de wisselende en soms in de tijd sterk fluctuerende configuratie van symptomen. Vaak blijven na enige tijd enkel nog centrale symptomen aanwezig: mogelijk te verklaren door hogere affiniteit voor M_1 -receptoren of algemeen hogere gevoeligheid van het centraal zenuwstelsel (Dawson & Buckley 2016).

Behandeling

In de geselecteerde artikelen worden verschillende behandelmethoden bij quetiapine-intoxicatie en delier beschreven. We dienen hierbij onderscheid te maken tussen enerzijds de algemene behandeling en anderzijds de aanpak van het anticholinerg syndroom/toxidroom, eventueel delier of ernstige agitatie.

Algemeen is de behandeling van quetiapine-intoxicatie ondersteunend: evaluatie en stabilisatie van de cardiorespiratoire functies en monitoring van de vitale parameters, met eventueel intubatie en mechanische ventilatie (Burns 2001). Bij snelle tussenkomst kunnen een maagspoeling en het toedienen van actieve kool worden toegepast om absorptie van quetiapine te voorkomen of te verminderen. Actieve kool moet bij voorkeur binnen 1 uur na de intoxicatie worden toegediend. Toediening na 1 uur kan worden overwogen aangezien de anticholinerge activiteit de gastro-intestinale motiliteit kan vertragen (DuBois 2005).

Voor de aanpak van het anticholinerg syndroom, delier of agitatie bestaan geen adviezen specifiek voor intoxicatie met quetiapine, enkel algemene adviezen. Voor de behandeling van anticholinerg syndroom/toxidroom/delier na

overdosis wordt fysostigmine (een cholinesterase-inhibitor met zowel centrale als perifere werking, parenteraal toegediend) als medicamenteuze behandeling aanbevolen (Rosenbaum & Bird 2010; Dawson & Buckley 2016). Gebruik van fysostigmine is geen standaardbehandeling in de psychiatrische praktijk en wordt meestal toegepast op intensivereafdelingen.

Hoewel haloperidol (wegens de geringe sedatie en anticholinerge werking) sinds lang de standaardbehandeling is bij patiënten met delier, is de wetenschappelijke evidentie voor medicamenteuze aanpak van delier bij kritisch zieke

patiënten nog steeds beperkt (Cascella e.a. 2019; Barbateskovic 2019).

In een recent overzichtsartikel naar de doeltreffendheid en veiligheid van atypische antipsychotica in de behandeling van delier vonden Rivière e.a. (2019) enige evidentie voor de doeltreffendheid van quetiapine en olanzapine (versus placebo) en vergelijkbare doeltreffendheid van quetiapine, olanzapine en risperidon (versus haloperidol). Gebruik van quetiapine bij een delier na intoxicatie met quetiapine lijkt uiteraard niet aangewezen. Gezien zijn eveneens anticholinerge activiteit (Salahudeen e.a. 2015) lijkt ook olanzapine geen optie.

TABEL 2 Gevalsbeschrijvingen van quetiapine-intoxicatie

1ste auteur jaar	Geslacht, leeftijd	(Co)morbiditeit	Dosis quetiapine	Co-ingesties
Harmon 1998	♀ 26 j	Schizofrenie	20 g	
Nudelman 1998	♂ 21 j	Schizoaffectieve stoornis	4,7 g	Fluoxetine (600 mg)
Pollak 2000	♀ 40 j	Schizofrenie, bipolaire stoornis, obsessieve-compulsieve stoornis	3 g	
Catalano 2002	♀ 15 j	Geen	1,25 g	
Juhl 2002	♀ 11 j	Geen	1,3 g	
Watts 2003	♀ 15 j	Bipolaire stoornis	Niet vermeld	
Barker 2004	♂ 19 j	Psychotische depressie, posttraumatische stressstoornis, ADHD, misbruik illegale middelen	9 g	Oxcarbazepine (36 g), atomoxetine (1,2 g), alcohol
Smith 2004	♂ 19 j	Bipolaire stoornis	12 g	
Précourt 2005	♂ 53 j	Niet vermeld	Onbekend	Venlafaxine ¹
Bodmer 2008	♀ 34 j	Depressie Schizofrenie	24 g	
Alexander 2009	♀ 23 j	Niet vermeld	12 g	
Mattoo 2009	♀ 23 j	Psychotische stoornis	1,4 g	
Silversides 2009	♂ 48 j	Multiple sclerose	8,4 g	Baclofen (840 mg)
Garg 2010	♂ 32 j	Bipolaire stoornis	15 g	
Rhyee 2010	♀ 15 j	Depressie	Onbekend	Trazodon ² , clonidine ²
Capuano 2011	♀ 34 j	Schizofrenie Misbruik illegale middelen HIV- en hepatitis C-positief	36 g (XR)	

Mogelijke alternatieven zijn dan haloperidol en risperidon. Bij ernstige agitatie worden de volgende behandelingen (acute ingrijpmedicatie) aanbevolen: haloperidol + promethazine, droperidol, olanzapine en lorazepam (Budiharto & De Fruyt 2013; NICE 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng10>; Bak e.a. 2019). Elk van deze aanbevolen behandelingen heeft echter beperkingen bij quetiapine-intoxicatie: anticholinerge activiteit (promethazine en olanzapine), sedatie bij een meestal reeds somnolente patiënt (haloperidol + promethazine, droperidol, olanzapine en lorazepam).

Duidelijke adviezen over de specifieke behandeling van quetiapine-intoxicatie zijn dus moeilijk te formuleren. Het beste kan men dan ook maximaal inzetten op niet-medicamenteuze maatregelen. Indien toch medicamenteuze interventie nodig is en er voldoende argumenten voor een anticholinerg syndroom/delirium zijn, lijkt fysostigmine aangewezen. Bij andere vormen van delirium en/of agitatie dient men farmaca met anticholinerge werking zo veel mogelijk te vermijden. Bij reeds gedaald bewustzijn kan men het beste kiezen voor farmaca met weinig sederend effect (bijv. haloperidol of risperidon) of een kortdurend sederend effect (bijv. droperidol).

Relevante symptomen/syndromen	Behandeling
Tachycardie, agitatie	Intubatie Maagspoeling, actieve kool
Tachycardie, somnolentie, desoriëntatie, agitatie	Maagspoeling, actieve kool Lorazepam Fysieke fixatie
Tachycardie, droge mond, onduidelijke spraak, verminderde alertheid, desoriëntatie	Actieve kool
Tachycardie, onduidelijke spraak, agitatie en agressie	Maagspoeling, actieve kool Fysieke fixatie
Onduidelijke spraak, somnolentie, agitatie en agressie	Lorazepam Fysieke fixatie
Tachycardie, anticholinerg delirium met verwardheid ¹ , agitatie, onduidelijke spraak en hallucinaties	Midazolam, fysostigmine
Somnolentie, hallucinaties, agitatie en agressie, zelfdestructief gedrag	Intubatie Maagspoeling, actieve kool Benzodiazepines, olanzapine
Tachycardie, verminderde concentratie, verstoord kortetermijngeheugen, verwardheid ¹ , agitatie	Niet gespecificeerd
Ernstige agitatie Epileptisch insult	Intubatie Actieve kool Lorazepam
Tachycardie, verwardheid ¹ , agitatie en agressie Epileptisch insult	Intubatie Actieve kool
Tachycardie, delirium met verwardheid ¹ , hallucinaties, agitatie en desoriëntatie	Benzodiazepine en olanzapine met toename van verwardheid
Tachycardie, somnolentie, agitatie en vijandigheid	Maagspoeling, actieve kool Lorazepam
Paranoïde ideeën Tachycardie, agitatie	Intubatie Sedatie ²
Tachycardie, episodisch anticholinerg delirium met wisselend bewustzijn, mompelende spraak en plukgedrag	Fysostigmine
Hallucinaties, betrekkingsideeën, agitatie	Intubatie Diazepam

TABEL 2 Gevalsbeschrijvingen van quetiapine-intoxicatie (vervolg)

1ste auteur jaar	Geslacht, leeftijd	(Co)morbiditeit	Dosis quetiapine	Co-ingesties
Nielsen 2012	♀ 34 j	Psychiatrische voorgeschiedenis ²	Niet vermeld	Oxycodon, acetaminofen, Chloorhydraat ²
Arslan 2013	♀ 29 j	Niet vermeld	9 g	Ibuprofen (4 g), escitalopram (280 mg), amoxicilline (5 g)
Gibiino 2015	♂ 71 j	Bipolaire stoornis Hypertensie, diabetes mellitus type 2, benigne prostaathypertrofie	20 g (XR)	
Purg 2016	♀ 19 j	Niet vermeld	6 g	Citalopram (400 mg), bromazepam (45 mg)
Ganetsky 2005	♀ 49 j	Niet vermeld	Niet gespecificeerd	Clonazepam ²
	♀ 39 j	Niet vermeld	Niet gespecificeerd	
Baptist 2018	♂ 23 j	Posttraumatische stressstoornis	6-7,5 g	Geen
	♀ 29 j	Posttraumatische stressstoornis Depressie	2,4 g	Ethyl

1 Het symptoom 'verwardheid' werd in het artikel niet verder omschreven.

2 Niet verder omschreven

Beperkingen

Ten eerste is in de cohortstudies de rapportage van deliersymptomen vaak beperkt en onduidelijk. Delier als syndroom wordt vermeld, maar niet nader omschreven. Dit geldt ook voor symptomen zoals agitatie of verwardheid. Zeker bij agitatie is het niet duidelijk of dit agitatie betreft als afzonderlijk symptoom of bijvoorbeeld in combinatie met gedaald bewustzijn en verminderde aandacht (hyperactief delier).

Ten tweede wordt in de meeste casussen een wisselend complex beschreven van centrale en perifere symptomen. Er is een hoge incidentie van tachycardie; andere perifere symptomen van M₁-antagonisme (zoals mydriase, droge slijmvliezen en hyperthermie) worden weinig tot niet vermeld. Of dit een objectieve weergave is van een variërende klinische presentatie of eerder van een variërende kwaliteit van inschatting (en beschrijving) is onduidelijk. Ten derde geven deze cohortstudies en gevalsbeschrijvingen enkel evidentie over de coincidentie en niet over de causaliteit tussen quetiapine-intoxicatie en symptomen. Ten vierde: bij 42% van de patiënten was er sprake van co-ingestie van één of meerdere middelen. Ook interventies zoals intubatie, somatische complicaties en onderliggende psychiatrische stoornissen kunnen een verklaring zijn voor het delier of ertoe hebben bijgedragen.

De genoemde beperkingen zijn echter ook een weerspiegeling van de complexiteit van aanmeldingen wegens intoxicatie met middelen op algemene spoedgevalafdelingen: vaak complexe problematiek in combinatie met beperkte tijd (en middelen en kennis) voor inschatting en behandeling.

Een laatste beperking betreft het selectieve karakter van dit literatuuronderzoek. Aanzet tot dit onderzoek was de 'bijzondere' presentatie van patiënten met quetiapine-intoxicatie op de psychiatrische spoedeisendehulpafdeling: uitgesproken agitatie, gedaald bewustzijn en desorientatie, wisselend in de tijd, vaak optredend na een periode van ernstiger bewustzijnsdaling. Het uitgevoerde literatuuronderzoek heeft deze klinische inschatting bevestigd, maar laat geen uitspraken toe over het bijzondere karakter ervan. De bevindingen inzake klinische presentatie en behandeling zijn immers niet specifiek voor intoxicatie met quetiapine en kunnen (vanuit theoretisch perspectief) ook van toepassing zijn bij andere farmaca met vergelijkbaar farmacologisch profiel.

CONCLUSIE

Delier na quetiapine-intoxicatie wordt in de literatuur herhaaldelijk beschreven. Vaak betreft dit een hyperactief delier dat laattijdig optreedt, na een periode van sterk

Relevante symptomen/syndromen	Behandeling
Agitatie	Niet gespecificeerd
Tachycardie, gedaald bewustzijn, desoriëntatie, agitatie	Intubatie Actieve kool Intraveneuze lipide-emulsie
Tachycardie en agitatie	Intubatie Maagspoeling, actieve kool
Tachycardie, mydriase, agitatie Epileptisch insult	Intubatie Maagspoeling, actieve kool, intraveneuze lipidenemulsie
Anticholinerg syndroom ¹ met agitatie Anticholinerg syndroom met agitatie	Lorazepam, fysostigmine Intubatie Fysostigmine
Tachycardie, somnolentie, plukgedrag, desoriëntatie, verminderde aandacht, hallucinaties en wanen, agitatie Tachycardie, delier met wisselend bewustzijn, visuele hallucinaties en ernstige psychomotore onrust	Lorazepam Lorazepam

gedaald bewustzijn. Het anticholinerg delier/toxidroom is hierbij een bijzondere verschijningsvorm. Vermoedelijk is de incidentie van delier (in het algemeen) en anticholinerg delier/toxidroom (in het bijzonder) onderschat door vaak te beperkte inschatting van centrale en perifere sympto-

men. Betere kennis en inschatting zijn nodig met oog op vroegtijdige detectie en adequate behandeling. Verder onderzoek is aangewezen naar de geschiktste medicamenteuze aanpak.

LITERATUUR

- Alexander J. Delirium as a symptom of quetiapine poisoning. *Aust N Z J Psychiatry* 2009; 43: 781.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5*. Arlington: American Psychiatric Association; 2013.
- Antia S, Sholevar E, Baron D. Overdoses and ingestions of second-generation antipsychotics in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2005; 15: 970-85.
- Arslan ED, Demir A, Yilmaz F, Kavalci C, Karakilic E, Çelikel E. Treatment of quetiapine overdose with intravenous lipid emulsion. *Keio J Med* 2013; 62: 53-7.
- AstraZeneca. *Seroquel: Samenvatting van de productkenmerken*; 2018.
- Bak M, Weltens I, Bervoets C, De Fruyt J, Samochowiec J, Fiorillo, e.a. The pharmacological management of agitated and aggressive behaviour: A systematic review and meta-analysis. *Eur Psychiatry* 2019; 57: 78-100.
- Balit C, Isbister G, Hackett L, Whyte I. Quetiapine poisoning: a case series. *Ann Emerg Med* 2003; 42: 751-8.
- Baptist E, De Graaf IC, Bannink M. Delirium as a late onset manifestation of quetiapine intoxication. *Tijdschr Psychiatr* 2018; 60: 548-51.
- Barbateskovic M, Krauss SR, Collet MO, Larsen LK, Jakobsen JC, Perner A, e.a. Pharmacological interventions for prevention and management of delirium in intensive care patients: a systematic overview of reviews and meta-analyses. *BMJ Open* 2019; 9.
- Barker M, Benitez J, Ternullo S, Juhl G. Acute oxcarbazepine and atomoxetine overdose with quetiapine. *Vet Hum Toxicol* 2004; 46: 130-2.
- Bodmer M, Burkard T, Kummer O, Beyrau R, Krähenbühl S, Haschke M. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of quetiapine in a patient with a massive overdose. *Ther Drug Monit* 2008; 30: 553-6.

- Brett J. Concern about quetiapine. *Aust Prescr* 2015; 38: 95-7.
- Burns MJ. The pharmacology and toxicology of atypical antipsychotic agents. *J Toxicol Clin Toxicol* 2001; 39: 1-14.
- Budiharto L, De Fruyt J. Droperidol in de behandeling van acute agitatie: nog steeds een plaats. *Tijdschr Psychiatr* 2013; 55: 183-92.
- Capuano A, Ruggiero S, Vestini F, Ianniello B, Rafaniello C, Rossi F, e.a. Survival from coma induced by an intentional 36g overdose of extended-release quetiapine. *Drug Chem Toxicol* 2011; 34: 475-7.
- Carton L, Cottencin O, Lapeyre-Mestre M, Geoffroy PA, Favre J, Simon N. Off-label prescribing of antipsychotics in adults, children and elderly individuals: a systematic review of recent prescription trends. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 3280-97.
- Cascella M, Fiore M, Leone S, Carbone D, Di Napoli R. Current controversies and future perspectives on treatment of intensive care unit delirium in adults. *World J Crit Care Med* 2019; 8: 18-27.
- Catalano G, Catalano MC, Agustines R, Dolan E, Paperwalla K. Pediatric quetiapine overdose: a case report and literature review. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2002; 12: 355-61.
- Dawson A, Buckley N. Pharmacological management of anticholinergic delirium – theory, evidence and practice. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 81: 516-24.
- DuBois D. Toxicology and overdose of atypical antipsychotic medications in children: does newer necessarily mean safer? *Curr Opin Pediatr* 2005; 17: 227-33.
- Eyer F, Pfab R, Felgenhauer N, Strubel T, Saugel B, Zilker T. Clinical and analytical features of severe suicidal quetiapine overdoses - a retrospective cohort study. *Clin Toxicol* 2011; 49: 846-53.
- Flammia DD, Valouch T, Venuti S. Tissue distribution of quetiapine in 20 cases in Virginia. *J Anal Toxicol* 2006; 30: 287-92.
- Ganetsky M, Babu K, Liang IE, Brush D, Bird S, Boyer E. Case series of physostigmine for olanzapine and quetiapine-induced anticholinergic syndrome. *Clin Toxicol* 2005; 43: 647.
- Garg V, Farah N. Quetiapine overdose. *Aust N Z J Psychiatry* 2010; 44: 1144.
- Gibiino S, Trappoli A, Balzarro B, Atti AR, De Ronchi D. Coma after quetiapine fumarate intentional overdose in a 71-year-old man: a case report. *Drug Saf Case Rep* 2015; 2: 3.
- Harmon T, Benitez J, Krenzelo E, Cortes-Belen E. Loss of consciousness from acute quetiapine overdosage. *J Toxicol Clin Toxicol* 1998; 36: 599-602.
- Hermanns-Clausen M, Stedtler U, Reinhardt M. Quetiapine overdose - a case series. *Clin Toxicol* 2004; 42: 443-4.
- Isbister G, Friberg L, Hackett L, Duffull S. Pharmacokinetics of quetiapine in overdose and the effect of activated charcoal. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 821-7.
- Jensen N, Rodriguez R, Caron M, Wetsel W, Rothman R, Roth B. N-desalkylquetiapine, a potent norepinephrine reuptake inhibitor and partial 5-HT_{1A} agonist, as a putative mediator of quetiapine's antidepressant activity. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 2303-12.
- Juhl GA, Benitez JG, McFarland S. Acute quetiapine overdose in an eleven-year-old girl. *Vet Hum Toxicol* 2002; 44: 163-4.
- Khatimi A, Thomas SHL. Frequency of clinical and electrocardiographic features following quetiapine overdose. *Clin Toxicol* 2006; 44: 485.
- Kim D, Weon K, Hong E, Chung E, Lee K. Comparative physicochemical and pharmacokinetic properties of quetiapine and its active metabolite norquetiapine. *Chem Pharm Bull* 2016; 64: 1546-54.
- Kramer I, Rauber-Luthy C, Kupferschmidt H. Acute intoxication with quetiapine: A cohort study. *Clin Toxicol* 2008; 46: 643.
- Lynch S, Fill S, Hoffman RS. Intentional quetiapine overdose. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 631.
- Mattoo SK, Shah R, Rajagopal R, Biswas PS, Singh SM. Quetiapine: Relatively safe in overdose? *Indian J Psychiatry* 2009; 51: 139-40.
- Morrens M, Dom G. Voorschrijven van antipsychotica; landelijke vergelijking van de Belgische gewesten, 2004-2012. *Tijdschr Psychiatr* 2015; 57: 161-70.
- Mowry J, Sanftleben J, Smith J. Eighteen month retrospective evaluation of seroquel exposures (abstract). *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37: 631.
- Nemeroff CB, Kinkead B, Goldstein J. Quetiapine: preclinical studies, pharmacokinetics, drug interactions, and dosing. *J Clin Psychiatry* 2002; 63: 5-11.
- Ngo A, Ciranni M, Olson KR. Acute quetiapine overdose in adults: a 5-year retrospective case series. *Ann Emerg Med* 2008; 52: 541-7.
- Nielsen A, Damek D. Window of opportunity: flexion myelopathy after drug overdose. *J Emerg Med* 2012; 42: 26-39.
- Nudelman E, Vinuela LM, Cohen CI. Safety in overdose of quetiapine: a case report. *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 433.
- Pollak PT, Zbuk K. Quetiapine fumarate overdose: clinical and pharmacokinetic lessons from extreme conditions. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 92-7.
- Précourt A, Dunewicz M, Grégoire G, Williamson DR. Multiple complications and withdrawal syndrome associated with quetiapine/venlafaxine intoxication. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 153-6.
- Rauber-Lüthy C, Hofer KE, Bodmer M, Kullak-Ublick GA, Kupferschmidt H, Ceschi A. Gastric pharmacobezoars in quetiapine extended-release overdose: a case series. *Clin Toxicol* 2013; 51: 937-40.
- Rhyee SH, Pedapati EV, Thompson J. Prolonged delirium after quetiapine overdose. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26: 754-6.
- Richelson E, Souder T. Binding of antipsychotic drugs to human brain receptors focus on newer generation compounds. *Life Sci* 2000; 68: 29-39.
- Rivière J, van der Mast RC, Vandenberghe J, Van Den Eede F. Efficacy and tolerability of atypical antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review of the literature. *Psychosomatics* 2019; 60: 18-26.
- Rosenbaum C, Bird S. Timing and frequency of physostigmine redosing for antimuscarinic toxicity. *J Med Toxicol* 2010; 6: 386-92.

- Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr* 2015; 15: 31.
- Silversides JA, Scott KC. Diabetes insipidus following overdose of baclofen and quetiapine. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37: 319-20.
- Smith RP, Puckett BN, Crawford J, Elliott RL. Quetiapine overdose and severe rhabdomyolysis. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 343.
- Taylor L, Graudins A. Extended-release quetiapine overdose is associated with delayed onset of toxicity compared to immediate-release quetiapine overdose. *Emerg Med Australas* 2019; 31: 562-8.
- Trenton A, Currier G, Zwemer F. Fatalities associated with therapeutic use and overdose of atypical antipsychotics. *CNS Drugs* 2003; 17: 307-24.
- Watts D, Wax P. Physostigmine administration for quetiapine toxicity. *Clin Toxicol* 2003; 41: 646-7.

SUMMARY

Delirium due to intoxication with quetiapine: a systematic literature review

S. CROMBEZ, V. VAN DEN WIJNGAERT, K. DEMYTENAERE, J. DE FRUYT

- BACKGROUND** Quetiapine is a frequently prescribed antipsychotic and therefore often used in overdose. Delirium (with anticholinergic delirium as a specific condition) is described as a serious complication of quetiapine intoxication.
- AIM** To assess the scientific literature on delirium as a side effect of quetiapine intoxication: incidence, symptoms and treatment.
- METHOD** A systematic Medline literature search.
- RESULTS** The systematic literature search resulted in 36 papers: 11 cohort studies, 24 case reports (22 papers) and 3 review papers. The reported incidence varied greatly, probably due to different quality of assessment. The clinical picture is characterized by a varying combination of peripheral and central symptoms, with agitation occurring frequently. Treatment is mainly supportive. Physostigmine is described as a specific treatment for anticholinergic delirium/toxidrome. Effectiveness of other pharmacological interventions remains unclear.
- CONCLUSION** Delirium due to quetiapine intoxication is described repeatedly. Presumably there is an underreporting of this condition and associated symptoms. Better knowledge could lead to better detection and treatment.

TIJDSCHRIFT VOOR PSYCHIATRIE 62(2020)5, 358-367

KEY WORDS agitation, delirium, intoxication, quetiapine